

FACULTÉ DE MEDECINE DE PARIS

ANNEE 1968

THÈSE

N° 963

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Alain GAY

Né le 6 Décembre 1935 à MONTEREAU-77

Interne des Hôpitaux de Rouen

Présentée et soutenue publiquement le

CONTRIBUTION A L'ETUDE
DE L'HYPOTHYROÏDIE TARDIVE
DES HYPERTHYROÏDIENS TRAITÉS PAR IODE
RADIO-ACTIF

Président : Monsieur H. BRICAIRE (Professeur)

DACTYLO-SORBONNE

8, Rue Casimir-Delavigne

PARIS-VI*

1968



Digitized by the Internet Archive
in 2026

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

--

Année 1968

N°

T H E S E

pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

par

Alain GAY

Né le 6 décembre 1935 à Montereau (77)

Interne des Hôpitaux de Rouen

--

Présentée et soutenue publiquement le

--

CONTRIBUTION A L'ETUDE DE L'HYPOTHYROÏDIE
TARDIVE DES HYPERTHYROÏDIENS TRAITES
PAR IODE RADIO-ACTIF

--

Président : Monsieur H. BRICAIRE (Professeur)

--

DACTYLO-SORBONNE
8, rue Casimir Delavigne
PARIS - 6e
1968



PROFESSEURS HONORAIRES

MM. ALAJOUANINE (T), BENARD (H), BERNARD (E),
 BINET (I), BULLIARD (H), CATHALA (J), CHABROL (E),
 CHAILLEY-BERT (P), CHEYMOL (J), DEBRE (R),
 FEY (B), GALLIARD (H), GAUDART d'ALLAINES (F.de),
 GENNES (L.de), GIROUD (A), HAZARD (R), HEUYER (G),
 LAROCHE (G), LAVIER (G), LELONG (M), LEVY (Mlle J),
 LEVY-SOLAL (E), LIAN (C), MARCHAL (G), MATHIEU (P),
 MONOD (R), MOREAU (R), MOULONGUET (P), PASTEUR
 VALLERY-RADOT, PETIT-DUTAILLIS (D), PIEDELIEVRE (R),
 QUENU (J), RENARD (G), SENEQUE (J), STROHL (A),
 TANON (L), VERNE (J).

DOYEN Georges BROUET

1er assesseur Daniel BARGETON

2e assesseur Jean GOSSET

I - PROFESSEURS

I°- CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

a) Professeurs titulaires

	MM.
Anatomie	{ DELMAS (A) HUARD (P)
Anatomie et cytologie pathologiques	DELARUE (J)
Anesthésiologie	VOURC'H (G)
Bactériologie et virologie	TOURNIER (P)
	{ JAYLE (M.F) POLONOVSKI (J) DESGREZ (P)
Biochimie médicale	
Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports	MALMEJAC (J)
Biologie médicale	FAUVERT (R)
	{ BUGNARD (L) DOGNON (A) DJOURNO (A)
Biophysique médicale	
Cancérologie expérimentale	MATHE (G)
Chimie pathologique	SCHAPIRA (G)
Génétique fondamentale	LEJEUNE (J)
Histoire de la médecine et de la chirurgie	GOURY (Ch.)
	{ TUCHMANN- DUPLESSIS (H) COUJARD (R)
Histologie et Embryologie	

	MM.
Hygiène et médecine préventive	BOYER (J)
Médecine du travail	DESOILLE (H)
Médecine légale, Droit médical et déontologie	DEROBERT (L)
Microbiologie (Bactériologie et virologie)	FASQUELLE (R)
Parasitologie	N...
Pathologie chirurgicale	{ LAURENCE (G)
	{ KUSS (R)
	{ VERNE (J.M)
Pathologie exotique	BRUMPT (L.C)
Pathologie expérimentale et comparée	MERKLEN (F.P)
	{ LAROCHE (Cl)
Pathologie médicale	{ BRICAIRE (H)
	{ PEQUIGNOT (H)
Pathologie respiratoire	TURIAF (J)
Pathologie et thérapeutique générales	MAURICE (P)
Pharmacologie	{ BOISSIER (JR)
	{ LECHAT (P)
Physiologie	{ BARGETON (D)
	{ PARROT (J)
Physiologie et pathologie obsté- triques	LEPAGE (F)
Radiologie médicale	DESGREZ (H)
Technique chirurgicale et Chi- rurgie expérimentale	N...
Thérapeutique	LAMOTTE (M)
Thérapeutique appliquée	N...

b) Professeurs à titre personnel

Anatomie	CABROL (Ch)
Anatomie anthropologique	OLIVIER (G)
Anatomie pathologique	NEZELOF (Ch)
Bactériologie	BARBIER (P)
Biochimie médicale	DREYFUS (J.Cl)
Biologie médicale	BOURLIERE (F)
Parasitologie	LARIVIERE (M)
Pathologie expérimentale	LOEPER (J)
Physiologie	{ DEJOURS (P)
	{ SCHERRER (J)

MM.

Physique médicale	{ KELLERSHOHN (L) GOUGEROT (L) ROUCAYROL (J.Cl) TUBIANA (M)
Radiologie médicale	FISCHGOLD (H)

2°- CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

a) Professeurs titulaires

Clinique carcinologique	DENOIX P.
Clinique carcinologique chirurgicale (Necker)	REDON (H)
Clinique cardiologique (Broussais)	SOULIE (P)
- - (Boucicaut)	LENEGRE (J)
- - (Beaujon	LORTAT-JACOB (JL)
- -	BAUMANN (J)
- - (Cochin	LEGER (L)
Cliniques chirurgicales (Hôtel-Dieu	PATEL (J)
- - (St-Antoine	GOSSET (J)
- - (Salpêtrière	SICARD (A)
- - (Tenon	OLIVIER (Cl)
Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique (Cochin)	MERLE d'AU-
- -	BIGNE (R)
Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique (Foch)	PADOVANI (P)
Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique (Beaujon)	CAUCHOIX (J)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants-Malades)	FEVRE (M)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais)	DUBOST (Ch.)
Clinique de chirurgie thoracique (Laënnec)	MATHEY (J)
Clinique dermatologique (Saint-Louis)	DUPERRAT (F)
Clinique endocrinologique (Pitié)	DECOURT (J)
Clinique de Génétique médicale (Enfants-Malades)	LAMY (M)
Clinique chirurgicale et gynécologique (Broca)	HUGUIER (J)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (St-Louis)	DEGOS (R)

Clinique des maladies des enfants (Enfants-Malades)	TURPIN (R)
Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard)	MOLLARET (P)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Sainte-Anne)	DELAY (J)
Clinique des maladies du sang (Broussais)	BERNARD (J)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)	CASTAIGNE(P)
	{ Bicêtre DEPARIS (M)
	{ Broussais MILLIEZ (P)
	{ Cochin N...
Cliniques médicales	{ Hôtel-Dieu BARIETY (M)
	{ Pitié DREYFUS (G)
	{ Saint-Antoine CONTE (M)
	{ Saint-Antoine KOURILSKY(R)
	{ Saint-Antoine BOUDIN (G)
Clinique d'hydrologie et de cli- matologie (Bichat)	DEBRAY (Ch)
Clinique médicale infantile et pé- diatrie sociale (Enfants-Malades)	MARIE (J)
Clinique médicale propédeutique (Broussais)	JUSTIN- BESANÇON(L)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies métaboliques (Hôtel-Dieu)	DEROT (M)
Clinique néphrologique (Necker)	HAMBURGER(J)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)	DAVID (M)
Clinique neurologique (Salpêtrière)	GARCIN(R)
Cliniques obsté- tricales	{ Baudelocque LACOMME (M)
	{ Saint-Antoine MERGER (R)
Clinique obstétricale et gynécolo- gique (Port-Royal)	VARANGOT (J)
Clinique ophtalmologique (Hôtel-Dieu)	OFFRET (G)
- - - (Cochin)	BREGEAT (P)
Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière)	AUBRY (M)
Clinique de pédiatrie (Trousseau)	MOZZICONACCI(P)
Clinique de pédiatrie et de puéri- culture (St-Vincent-de-Paul)	THIEFFRY (S)

MM.

Clinique de pneumo-phtisiologie (Laënnec)	BROUET (G)
Clinique de neuro-psychiatrie in- fantile (Salpêtrière)	MICHAUX (L)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin)	COSTE (F)
Clinique de rhumatologie (Lariboisière)	SEZE (S.de)
Clinique stomatologique (Salpêtrière)	DECHAUME (M)
Clinique thérapeutique chirurgi- cale (Vaugirard)	ROUX (M)
Clinique thérapeutique médicale (Saint-Antoine)	LEMAIRE (A)
Clinique toxicologique (F.Widal)	GAULTIER (M)
Clinique traumatologique et ortho- pédique (R.Poincaré)	JUDET (R)
Clinique urologique (Cochin)	ABOULKER (P)
- - (Necker)	COUVELAIRE (R)
Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau)	LAPLANE (R)
Séméiologie médicale (A.Chantin)	DOMART (A)
- - (Lariboisière)	BOUVRAIN (Y)
- - (Pitié)	RAMBERT (P)
- - (Rothschild)	WOLFROMM (R)
Séméiologie et clinique chirurgi- cales (Broussais)	POILLEUX (F)

b) Professeurs à titre personnel

Hématologie	(ANDRE (R)
	(BOUSSER (J)
Hydrologie et climatologie	GIBERTON (A)
Maladies infectieuses	BASTIN (R)
	(AZERAD (E)
	(BOUR (H)
	(CAROLI (J)
	(DREYFUS (B)
	(GROSSIORD (A)
Médecine	(LAMBLING (A)
	(LAUNAY (Cl)
	(PAYET (M)
	(PERRAULT (M)
	(SIGUIER (F)
	(WORMS (R)
Néphrologie	RICHET (G)

MM.

Neuro-chirurgie	Le BEAU (J)
Neurologie	LHERMITTE (F)
Neuro-psychiatrie	PICHOT (P)
Oto-Rhino-Laryngologie	MADURO (R)
Pédiatrie	{ POLONOVSKI(Cl)
	{ ROYER (P)
	{ KREIS (B)
Pneumo-Phtisiologie	{ MEYER (A)
Rhumatologie	DELBARRE (F)

II - PROFESSEURS SANS CHAIRE

Anatomie pathologique	GOUYGOU (Ch)
Bactériologie	CHRISTOL (D)
	{ CARTIER (P)
Biochimie médicale	{ GONNARD (P)
	{ NORDMANN (J)
Biologie médicale	HARTMANN (L)
Chirurgie	CERBONNET (G)
Hématologie	BILSKI-
	PASQUIER(G)
Maladies infectieuses	DUPONT (V)
Neuro-psychiatrie	TARDIEU (G)
Pédiatrie	ROSSIER (A)
Physique médicale	{ COURSAGET(J)
	{ GREMY (F)
Physiologie	GIRARD (Fr)
Stomatologie	CHAPUT(Mme A)

III - PROFESSEURS DETACHES DANS LES UNIVERSITES ETRANGERES

Bactériologie	HAUDUROY(P)
	Pr.s.ch.
Pathologie chirurgicale	RUDLER (J)
	Pr.s.ch.

IV - PROFESSEURS ASSOCIES

Hormonologie	MORICARD (R)
Statistique médicale et épidémiologie	SCHWARTZ (D)

Secrétaire général de la Faculté	M. LENA (J)
Conseiller administratif	Mlle CHAINTREUIL (G)
Conservateur en Chef de la Bibliothèque	{ M.le Docteur HAHN(A)
Conservateur du Musée d'His- toire de la Médecine	
Conservateurs	{ Mlles DUMAITRE (P), LAURENT (H), Le NOIR (G)
Bibliothécaires	{ Mmes CONTET (J), FORGET (F), Mlles DU- ROZoy (M.F.), ROBERGE (D), Dr. SCHILLER (J)

Par délibération en date du 9 décembre 1798,
l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans
les dissertations qui lui seront présentées,
doivent être considérées comme propres à leurs
auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune
approbation ni improbation.

-:-

A la mémoire de mon PERE

A ma MERE

A qui je dois tant

A tous les MIENS

A tous mes AMIS

A Monsieur le Professeur H. BRICAIRE

Professeur à la Faculté de Médecine de
Paris

Officier de la Légion d'Honneur

Qui nous a fait le grand
honneur d'accepter la pré-
sidence de notre jury

En témoignage de notre
respectueuse gratitude

A Monsieur le Professeur LAMBLING

A Monsieur le Doyen CORDIER

In memoriam

A Monsieur le Professeur Agrégé CABROL

A mon Maître d'Internat

Monsieur le Docteur HESSE

CONTRIBUTION A L'ETUDE
DE L'HYPOTHYROÏDIE TARDIVE DES
HYPERTHYROÏDIENS TRAITES PAR IODE RADIO-ACTIF

- :-

- I -

INTRODUCTION

-:-

Les premiers essais d'administration d'iode radio-actif chez l'homme remontent à 1951 (SCOTT, REAVIS, SAUNDER et WHITE). Malgré toutes les précautions dont les premiers utilisateurs de l'isotope radio-actif s'étaient entourés, avec en particulier de multiples recherches expérimentales, on conçoit que ce n'est pas sans appréhension que les explorations de la fonction thyroïdienne, les traitements des hyperthyroïdiens ensuite, ont été entreprises.

Si très vite la tolérance s'est montrée excellente dans les conditions appliquées, et les résultats sinon immédiats, du moins précoces, satisfaisants, on pouvait redouter que la permanence d'un foyer de radio-activité puisse entraîner à longue échéance des accidents sérieux, hémopathies malignes, cancers. Nous verrons qu'avec le recul actuel de plus de 25 ans, ces accidents, retrouvés dans une très faible proportion des cas traités, sont difficilement imputables au traitement radio-actif. Car il faut compter avec l'incidence naturelle, en dehors de toute thérapeutique radiothérapique, de ces lésions cancéreuses.

Par contre, très vite on a pensé que le dosage d'isotope radio-actif administré pour réduire une hyperactivité thyroïdienne, s'il

était calculé avec la plus grande prudence dépendait dans ses effets thérapeutiques, et aussi nocifs, de facteurs plus ou moins imprévisibles déterminant la fixation et l'élimination de l'iode marqué. Toutes les conditions qui, au moment du traitement, ou survenant ultérieurement, susceptibles de favoriser la fixation, ou d'entraver l'élimination, risquaient de donner à l'action de l'isotope une ampleur dépassant le but recherché : autrement dit, on pouvait redouter que l'état d'hyperthyroïdie passe non pas à l'euthyroïdie escomptée, mais à l'état d'hypothyroïdie, avec tous les inconvénients et dangers que cela comporte.

Très vite en effet, des cas sporadiques ont été signalés montrant que le danger n'était pas absent du traitement ; des myxoedèmes sont apparus rapidement, dans quelques rares cas. Et l'on se demanda alors si avec le recul, ces hypothyroïdies post-radiothérapiques apparues tardivement chez les hyperthyroïdiens, n'allaient pas se multiplier.

Il semble qu'aujourd'hui, on puisse répondre par l'affirmative. Certes, la fréquence n'est pas telle, la gravité n'est pas si accusée, que l'on doive renoncer à une méthode de freinage de l'hyperactivité thyroïdienne qui se révèle finalement supérieure à la chirurgie - laquelle n'est pas non plus exempte de risque d'hypothyroïdie ultérieure.

La question se pose actuellement pour les endocrinologistes, de savoir

- dans quelle mesure, avec quelle fréquence et quelle gravité on peut redouter une hypothyroïdie tardive chez des sujets antérieurement traités par l'iode radio-actif pour hyperthyroïdie ;

- quels sont les moyens de limiter ce risque ;
- quelles sont enfin les méthodes susceptibles de le prévoir, c'est-à-dire par une exploration fonctionnelle régulière, de déceler chez ces malades tout début de fléchissement de la fonction thyroïdienne, tout passage de l'euthyroïdie à l'hypothyroïdie qui d'abord ne doit avoir qu'une expression humorale et non clinique ;
- quelle est la meilleure attitude à adopter, pour compenser ce type nouveau d'hypothyroïdie.

En remontant à 25 années en arrière, nous avons pu suivre l'évolution des idées, des travaux, des résultats aboutissant à la méthode aujourd'hui bien codifiée qui permet d'utiliser sans danger l'iode radio-actif, pour explorer la fonction thyroïdienne et éventuellement la juguler. C'est donc par un Historique que nous commencerons notre exposé. Puis nous verrons la place occupée par l'hypothyroïdie parmi les risques lointains du traitement par l'iode radio-actif. Nous chercherons à préciser la fréquence de ces hypothyroïdies puis leurs circonstances d'apparition, leur mécanisme, et enfin, leur prévention et leur correction.

- II -

HISTORIQUE

-:-

C'est en 1944 que JOLIOT-CURIE, COURRIER, HOREAU et SUE (C.R. Soc. Biol. 138 p.325) ont montré sur l'animal, que l'iode injecté sous forme d'iodure marqué se répartit entre les hématies et le plasma, tandis que la thyroxine radio-active ne peut pénétrer dans les hématies et reste en totalité dans le plasma.

Puis en 1951 SCOTT, REAVIS, SAUNDER et WHITE (Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 76, p.595) utilisent en clinique humaine les résultats du rapport $\frac{H}{P}$ c'est-à-dire le rapport entre la radio-activité des hématies et la radio-activité du plasma. Mais cette même année, BLUMGART, FREEDBERG et KURLAND publient le résultat du traitement de malades euthyroïdiens atteints de cardiopathies invalidantes, en créant chez eux un hypothyroïdisme par administration d'iode radio-actif. Le traitement de l'hyperthyroïdie par ^{131}I a débuté dès 1947, puisqu'en 1952 CLARK, RULE, TRIPPEL et COFRIN montrent avec un recul de cinq années leurs résultats thérapeutiques. La même année 1952, BRULL et LEFEBVRE à leur tour montrent ce que l'on peut attendre de l'iode radio-actif dans le traitement de la maladie de Basedow ; en France, P. BOULET, SERRE, VEDEL, MIROUZE et leur collaborateurs apportent le premier exem-

ple d'accident du traitement radio-actif d'une maladie de Basedow : une aménorrhée durable, et une crise de tétanie itérative. En 1953, TUBIANA et ses collaborateurs peuvent déjà faire état de 115 cas d'hyperthyroïdie traitée par l'iode radio-actif. GILBERT DREYFUS, AMBROSINO et ZARA toujours en 1953 publient leurs propres expériences de traitement de Basedow par l'iode radio-actif ; mais ces auteurs décrivent des syndromes musculaires hypothyroïdiens au cours du traitement d'adultes atteints d'hyperthyroïdie et ayant reçu ^{131}I : ce sont cinq nouveaux cas d'hypertrophie musculaire pseudo-athlétique avec myotonie survenant en même temps qu'un myxoedème clinique chez des Basedowiens traités par l'iode radio-actif. Pour les auteurs, le syndrome étant très rare, cette accumulation de cas leur paraît être de pure coïncidence et d'ailleurs le caractère curable des manifestations est à souligner. Les auteurs concluent : "Ce n'est donc pas un incident à redouter dans l'emploi de l'iode radio-actif".

La même année 1953 cependant, H.P. KLOTZ insiste sur la possibilité d'observer un myxoedème durable après l'administration thérapeutique d'une dose unique et modérée d'iode radio-actif. L'hypothyroïdie a pu apparaître dans 13 p.cent des cas des malades recevant une dose unique et modérée de ^{131}I , hypothyroïdie qui est parfois durable, et parfois aussi d'apparition très retardée, plus d'un an après l'administration de l'isotope. LECHELLE pensait alors que si l'iode radio-actif est capable de conduire au myxoedème, les solutions courantes d'huile iodée peuvent avoir le même résultat, comme le prouve une observation personnelle de myxoedème grave après injections répétées d'huile iodée. L'ex-

trait thyroïdien a d'ailleurs amené la disparition de ce myxoedème. Devant ces premiers incidents, GILBERT DREYFUS et ses collaborateurs publient des considérations pratiques sur le traitement de la maladie de Basedow par l'iode radio-actif tandis que SEED et JAFFE toujours en 1953 donnent leurs résultats thérapeutiques dans le goître toxique traité par ^{131}I , que ALBRIGHT décrit sa technique et ses résultats dans la thyrotoxicose.

MAC ADAMS et STIANO en 1954 font état de leur expérience de quatre années, CHAPMAN et MALOOF utilisent l'isotope depuis 10 ans et en donnent les résultats en 1954 toujours. COOK en 1955 dit utiliser des doses élevées d'iode radio-actif pour traiter les goîtres toxiques, CLARK et RULE, CHRISTEN et DAHL, BLOMFIELD et JONES, versent au dossier des séries étendues de cas. BENUA en 1956 précise la teneur sérique en triiodothyronine chez les malades traités par l'iode radio-actif, ce qui fournit des éléments d'appréciation de l'efficacité du traitement et du pronostic évolutif de la lésion. En 1956 L. de GENNES fait le point du traitement de la maladie de Basedow par l'iode radio-actif. Parmi les incidents et accidents de GENNES cite : des manifestations précoces, locales, des aménorrhées, mais aussi, comme seul trouble secondaire signalé avec quelque fréquence dans toutes les statistiques, l'hypothyroïdie apparue dans 10 p.cent des cas environ, le plus souvent après des doses isotopiques fortes, mais parfois aussi après des doses minimes. Discrète le plus souvent, elle se traduit surtout par l'aplatissement de la courbe de fixation de l'iode radio-actif, qui descend au-dessous de 20 p.cent mais va parfois jusqu'au véritable myxoedème. Selon De GENNES,

cette hypothyroïdie disparaît spontanément en quatre à huit mois, et sous l'effet de petites doses d'extraits thyroïdiens ou de thyroxine, de façon constante et plus rapide.

Il semble que cette hypothyroïdie précoce diffère, nous allons le voir, des manifestations tardives récemment décrites par BRICAI-RE.

BEIERWALTES et JOHNSON publient en 1956 le résultat d'une expérience de sept années, celle de WERNER en 1957 est de dix années.

SEGAL en 1961 apporte un cas de myxoedème secondaire au traitement par iode radio-actif de l'hyperthyroïdie ; BELING et EINHORN cherchent à préciser la fréquence de cette complication. BURNETT étudie les valeurs sériques de l'iode protéinique chez les sujets traités pour thyrotoxicose par l'iode radio-actif et ayant ainsi atteint un euthyroïdisme ; valeurs plus élevées en cas d'hypothyroïdie surtout lorsqu'une thyroïdectomie a été préalablement pratiquée.

GREEN et WILSON en 1964 étudient plus particulièrement le problème de l'hypothyroïdie chez les sujets atteints de thyrotoxicose traités soit par chirurgie, soit par ^{131}I . Le sujet est repris la même année 1964 par DUNN et CHAPMAN, par SMITH et WILSON en 1965, par NOFAL, par EINHORN en 1966. Avec le recul le problème prend plus d'importance et des aspects nouveaux.

La question n'échappe pas aux auteurs français : en 1967, BERGER, PEYRIN et BRIERE étudient la fréquence des hypothyroïdies tardives après traitement de l'hyperthyroïde par

l'iode radio-actif, à la lumière d'une enquête portant sur 96 malades bénéficiant d'un recul important ; en 1968 enfin, un colloque a été consacré par BRICAIRE, A. NETTER, PEQUIGNOT et leurs collaborateurs, aux risques lointains du traitement de l'hyperthyroïdie par l'iode radio-actif. L'hypothyroïdie tardive y prend une grande place, et c'est sur le conseil de nos Maîtres qu'à notre tour, utilisant ces précieuses documentations, nous allons consacrer à cette question l'exposé qui suit.

- III -

PLACE DES HYPOTHYROIDIES PARMI LES
RISQUES LOINTAINS DU TRAITEMENT
PAR IODE RADIO-ACTIF

-:-

Nous ne pouvons mieux faire que de résumer ici le magistral exposé fait par la question tout récemment par Monsieur le Professeur H. BRICAIRE, qui se fondait sur un recul de plus de vingt cinq années d'emploi de cet isotope dans le traitement des hyperthyroïdies.

Un bilan utilisable peut donc être dressé, concernant quatre ordres de risques :

- le risque de voir apparaître une stérilité du sujet traité ;
- le risque de voir apparaître des mutations génétiques ;
- le risque de voir apparaître des affections malignes ;
- le risque, enfin, de voir apparaître des états d'hypothyroïdie tardive, puisque déjà, nous l'avons dit plus haut, la possibilité d'hypothyroïdie, de myxoedème constitués dans les mois, au plus l'année qui suivent le traitement, a été signalé très tôt, dès 1953. Nous verrons que les premières statistiques portant sur cinq années de recul faisaient état d'une fréquence de 15 à 20 p. cent d'insuffisance thyroïdienne post-thérapeutique.

Le risque de stérilisation

Les risques gonadiques peuvent avec certitude être rayés des éventuelles complications de l'iode radio-actif. BRICAIRE indique qu'aucun cas de stérilité féminine, aucune anomalie, quantitative ou qualitative du sperme chez l'homme, n'ont pu être imputés avec vraisemblance au traitement iodé isotopique. Des recherches dans la littérature médicale mondiale, que nous venons d'entreprendre, aboutissent à la même conclusion.

Le risque de mutation génétique

Il paraît également devoir être exclu. On sait que la grossesse est une contre-indication formelle à l'utilisation de l'isotope radio-actif. Mais on peut ajouter qu'à la première génération issue d'un malade traité par le radio-iode, aucune embryopathie, ni aucune malformation n'ont pu être rattachées aux antécédents thérapeutiques des géniteurs. "Ceci est d'autant plus vrai lorsqu'on se rappelle que 6 p.cent d'anomalies congénitales affectent l'ensemble des naissances, en dehors de toute occurrence de radio-activité" (H.BRICAIRE).

Toutefois BRICAIRE pense que cet argument ne suffit pas à conclure définitivement, parce que le recul de 25 ans est à ce sujet encore insuffisant. Des mutations pourraient se révéler, plus tardivement, à des générations plus éloignées de l'irradiation. FISCHER et PANAS sont partis de données statistiques pour faire remarquer, ce que rapporte BRICAIRE, qu'avec les doses de radio-activité reçues, les risques génétiques ne dépassent guère 1 pour 4.000 à 1.10.000 gamètes. Toutefois, selon GLASS, si ce risque est négligea-

ble en regard de l'ensemble d'une population, il ne l'est peut-être pas si l'on se réfère au nombre des sujets traités, qui demeurent évidemment minorité. Toujours selon ces différents auteurs, 1.500 mutations pourraient éclore pour l'ensemble des descendants de 100.000 malades traités, dont 10 p.cent à la première génération.

Si ces faits appartiennent au domaine de l'actif de la méthode isotopique, il en est qui s'inscrivent, eux, à son passif : essentiellement, le fait indiscutable fourni par la constitution d'anomalies chromosomiques apparues assez tôt après l'implantation du radio-iode. C'est ainsi que BEIERWALTES et NOFAL ont trouvé des délétions, des cassures de chromosomes chez 21 p.cent des sujets traités par l'iode radio-actif et chez 2 p.cent seulement des témoins. Encore faut-il retenir que l'anomalie chromosomique acquise ne signifie pas inéluctablement une anomalie génétique ultérieure.

"Au total, il est sage, en tenant compte à la fois des faits apaisants et des réserves, en s'élevant au-dessus des débats souvent quelque peu passionnés, de s'abstenir de conclusions péremptoires tant qu'une nouvelle tranche de temps d'observation correspondant à une nouvelle génération ne sera pas révolue et n'aura pas établi l'innocence ou responsabilité du radio-iode. Jusque là, la sagesse demeure aux yeux de la majorité des auteurs de ne pas administrer, sauf impératif particulièrement pressant, d'iode radio-actif aux patients désirant procréer" (H.BRICAIRE).

Le risque de malignité, tant locale que systémique : il concerne essentiellement

un éventuel cancer ultérieur de la thyroïde, une hémopathie maligne.

Le temps de cancérisation est certainement atteint avec le recul de plusieurs années, 25 au maximum. Théoriquement, le risque cancérigène, auquel tous les auteurs ont pensé avant d'appliquer la méthode, apparaissait faible, sinon nul. Les doses délivrées par l'iode radio-actif sont très inférieures aux doses cancérigènes expérimentalement établies. Dans les observations françaises, il ne semble pas en effet que des tumeurs malignes imputables à l'isotope aient été signalées, au niveau de la thyroïde, ou de viscères à distance. Mais cette opinion ne paraît pas entièrement partagée par les auteurs étrangers, américains en particulier. Déjà, un certain nombre de travaux ont été publiés sur les cancers thyroïdiens survenus plus ou moins tardivement chez des enfants ayant eu un traitement roentgenthérapique, voire curiethérapique, pour hypertrophie du thymus, des amygdales, des végétations adénoïdes. Les conditions ne sont évidemment pas les mêmes qu'en thérapeutique isotopique. Et les doses délivrées par les rayons X sont beaucoup plus élevées, mais par contre d'action moins durable.

Le travail publié en janvier 1967 par BURKE, LEVINSON et ZITMAN par contre, mérite attention. Son point de départ a été l'observation d'une jeune femme de 37 ans traitée avec succès pour thyroétoxicose par l'iode radio-actif :

une première dose par voie buccale de 4,7 mc de ^{131}I neuf jours plus tard, on commence la solution de Lugol, dix gouttes trois fois par jour, et 30 mg de phénobarbital quatre fois par jour. En deux semaines, l'améliora-

tion clinique a été très nette. On constate peu après une grossesse, l'iode radio-actif ayant donc été administré dans les deux semaines qui précédaient la conception. Un avortement spontané à trois mois devait mettre fin à cette grossesse.

Onze ans plus tard, la malade après une période de parfait état, revient pour tuméfaction douloureuse du cou, avec enrouement, exophtalmie, nervosité, tachycardie, diminution de l'appétit et amaigrissement de quatre kilos. En somme, le tableau anatomo-clinique ayant décidé le traitement isotopique se reproduisait, et l'on conclut à une récurrence, confirmée par une cartographie par ^{131}I ; on institue un traitement par propylthiouracil, 100 mg toutes les huit heures, afin d'obtenir une euthyroïdie favorable à une thyroïdectomie. Histologiquement, la lésion était un adénocarcinome folliculaire avec métastase ganglionnaire sous-capsulaire, et thymique. Certes il faut compter avec la possibilité de voir apparaître un cancer au niveau d'une thyroïde hypertrophiée réalisant un tableau de thyrotoxicose. Mais ce fait est rare. Pour SOKAL, sur 13.868 thyroïdes excisées pour goître toxique, la cancérisation n'a été observée que dans 0,15 p.cent des cas. Pour KONEMAN, sur une expérience de 15 ans, un cancer a été associé à une hyperplasie diffuse dans 1,5 p.cent des cas, et par ailleurs sur 249 hyperplasies diffuses de la thyroïde, 0,4 p.cent seulement ont présenté des images de malignité.

Plus récemment, OLEN et KLINCK (1966) ont publié une étude rétrospective de coupes histologiques provenant de 2.114 thyroïdes excisées pour thyrotoxicose, avec des signes de malignité dans 53 cas seulement ; ces ma-

lades avaient été traités pré-opératoirement par la thiourée et l'iode, et deux seulement par l'iode radio-actif (les délais n'étant malheureusement pas indiqués). Il y avait donc une incidence de cancérisation de 2,5 p.cent, mais aucune indication montrant le rôle favorisant de l'iode radio-actif. De plus, la rareté du cancer thyroïdien en cas d'hyperthyroïdie permet d'exclure ce fait du calcul des responsabilités de l'iode radio-actif.

Ces responsabilités ont été étudiées d'abord par EVANS qui en 1950 pose le problème des propriétés cancérigènes éventuelles de ^{131}I . Il conclut à l'improbabilité de ces propriétés, parce que l'isotope libère 97 p.cent de son énergie au niveau de la thyroïde en trente jours seulement, parce que l'iode radio-actif est largement excrété dans l'urine. Finalement, BURKE montre que sur 550 sujets hyperthyroïdiens traités par l'iode radio-actif au Radio-isotope Laboratory de Michael Reese Hospital de 1954 à 1967, un seul (le cas indiqué plus haut) a présenté un cancer thyroïdien tardif. La rareté de ces cancérisations après iode radio-actif s'oppose à incriminer ce dernier, le taux de fréquence ne paraissant pas supérieur à celui des cancérisations des thyroïdes hyperplasiées. Seul le délai d'apparition de la tumeur maligne pourrait être mis à l'actif d'un effet isotopique cancérigène. Sur le plan pratique, la méthode est trop précieuse, les accidents cancérigènes trop rares, et d'origine trop peu définie, pour que ce risque soit retenu au passif de la méthode.

En ce qui concerne enfin les risques de cancérisation plus diffuse, de système, type leucose, BRICAIRE pense également que rien de

concret n'autorise à incriminer le traitement par radio-diode. Certes il existe des cas de leucémie mais dans des proportions qui n'excèdent pas celles de ma simple coïncidence (POCHIN). Théoriquement, la dose de 50 rads administrés à la moelle osseuse pourrait doubler la fréquence d'apparition des leucémies. Mais lorsqu'on traite une hyperthyroïdie par l'iode radio-actif, on délivre à peine le cinquième ou le tiers de cette dose qui doublerait les leucémies. Le risque leucémogène reste donc au-dessous de 0,5 p.1.000, taux très inférieur même au risque opératoire de la chirurgie thyroïdienne.

C'est également l'avis de WERNER (1961), de POCHIN, et de JOHNSON (1962). POCHIN a réuni 18 cas de leucémie chez des hyperthyroïdiens antérieurement traités par I 131. Mais il cite trois cas dans lesquels la leucémie a débuté avant le traitement isotopique. Il conclut qu'actuellement rien ne vient démontrer la responsabilité de I 131 dans la leucémie, mais que rien non plus ne permet de l'exclure formellement. WERNER en 1961 essaye de calculer le taux de probabilité des leucémies et confronte les leucémies observées et les leucémies attendues, escomptées par le calcul de probabilité selon l'intervalle écoulé après la fin du traitement par I 131.

années écoulées	leucémies escomptées	leucémies observées
	13.7	10
0 année	3.5	1
1 année	3.1	3
2 années	2.6	2
3 années	2	2
4 années	1.3	1
5 années	0.8	1
6 années	0.3	-
7 années & plus	0.1	-

La conclusion est que la leucémie observée n'est pas plus fréquente que la leucémie calculée selon les probabilités chez les sujets ayant été traités par l'iode radio-actif. A propos d'un cas de leucémie myéloïde aiguë survenue deux ans après l'administration d'iode radio-actif à un homme hyperthyroïdien de 55 ans, J.E. JOHNSON jr chercher quelle est la dose délivrée à la moelle osseuse :

date	millicuries de I 131	dose de radiations en rads			
		thyroïde	corps sang	moelle	
23.IV. 59	10	6.000	2	20	16
19.VIII. 59	7,2	3.000	1	12	10
Totaux	17,2	9.000	3	32	26

JOHNSON conclut qu'il est peu vraisemblable que ce soit l'iode radio-actif qui ait été responsable des leucémies observées, en particulier dans son cas personnel.

On peut donc conclure que les risques lointains de l'administration d'iode radio-actif à des sujets hyperthyroïdiens n'ont pas été démontrés en ce qui concerne :

- les risques gonadiques (stérilité provoquée)
- les risques génétiques (malformations de la descendance)
- les risques cancérogènes, en ce qui concerne la malignité locale, au niveau de la thyroïde, ou systémique, sous la forme d'hémopathies malignes.

Reste le quatrième risque, l'hypothyroïdie, à laquelle nous allons maintenant uniquement consacrer notre exposé, l'ayant ainsi replacé parmi les inconvénients possibles du traitement isotopique radio-actif. Cette fois, les faits ne méritent plus de discussion, mais sont absolument positifs. Il restera à voir, une fois leur fréquence, leur gravité, les circonstances de leur apparition, les possibilités de leur correction, si ces hypothyroïdies doivent venir s'inscrire au passif de la méthode au point d'hésiter à l'appliquer ou s'il est possible de prévenir ou de limiter, quantité et qualitativement, ce qu'il faut bien considérer comme un inconvénient majeur.

- IV -

FREQUENCE DES HYPOTHYROIDIES
APRES TRAITEMENT PAR IODE
RADIO-ACTIF

-:-

Nous avons dit à propos de l'Historique que De GENNES en 1956 parlant des incidents et accidents de l'iode radio-actif dans le traitement de la maladie de Basedow, écrivait :

"Le seul trouble secondaire signalé avec quelque fréquence dans toutes les statistiques, est l'hypothyroïdie (10 p.cent des cas environ). Elle est plus fréquente à la suite des fortes doses de radio-activité, mais elle peut apparaître après des doses minimales. Elle est le plus souvent discrète et se traduit surtout par l'aplatissement de la courbe de fixation de l'iode radio-actif qui descend au-dessous de 20 p.cent et va parfois jusqu'au myxoedème véritable. Elle apparaît presque toujours deux mois après le traitement et disparaît spontanément de quatre à huit mois plus tard. Elle cède toujours à l'administration de petites doses d'extraits thyroïdiens ou de thyroxine".

Les chances d'une insuffisance thyroïdienne à long terme après traitement par radio-iode ont peut-être été sous-estimée selon les travaux américains. Ce risque en effet a d'abord été évalué entre 7 et 18 p.cent des cas traités. Or, BELING et EINHORN trouvent à la fin de la septième année, une fréquence de 26 p.cent d'hypothyroïdie : à la fin de la si-

xième année, GREEN et WILSON avancent le taux de 28,8 p.cent. J.T. DUNN et CHAPMAN en 1964 ont repris l'étude à long terme de 1.391 malades traités à l'iode radio-actif de 1946 à 1962 et de 61 malades traités à l'iode 130 de 1943 à 1946. L'incidence totale de l'hypothyroïdie secondaire est de 26 p.cent, mais dans le groupe des malades suivis plus de 10 ans, cette fréquence atteint 43 p.cent.

D'une façon générale, les chances de présenter une hypothyroïdie augmentent régulièrement de 2 p.cent par an chez les malades traités par l'iode 131 et de 2,9 p.cent par an chez les malades traités par l'iode 130. Ce taux d'accroissement est constant à partir de la deuxième année et se maintient chez les sujets qui ont été suivis quinze ans. Pour DUNN, pour GREEN, pour BELING, aucun moyen de prévenir cet inconvénient du traitement ne paraît avoir actuellement fait ses preuves. SMITH et WILSON, à la Ve Conférence Internationale sur la Thyroïde (Rome 1965) ont trouvé une fréquence de 30 p.cent d'hypothyroïdies pour les thyrotoxicoses traitées par I 131 entre 1950 et 1959, fréquence qui augmente avec le temps depuis lesquels les malades ont reçu l'isotope radio-actif. En effet, avec une forte dose de 14.000 rads, 32 p.cent des malades étaient déjà hypothyroïdiens au bout de trois ans. Avec la dose classique de 7.000 rads, il y a encore 15 p.cent d'hypothyroïdiens au bout de trois, et l'incidence va en croissant. Par contre, avec une petite dose de 3.500 rads, on obtient 75 p.cent de résultats favorables et 5 p.cent d'hypothyroïdies, fréquence dont l'augmentation sera négligeable avec le temps, et 20 p.cent de résultats insuffisants, demandant à être complétés par des médicaments antithyroïdiens.

Un autre travail statistique a été publié en 1966 par J. EINHORN et H. WICKLUND qui admettent que l'hypothyroïdie après traitement par I 131 est fréquente : au bout d'un an elle est constatée chez 7 à 12 p.cent des hyperthyroïdiens traités. La proportion atteint 25 p.cent entre la septième et la dixième année. Cette fréquence augmente aussi de façon constante chez les hyperthyroïdiens traités par I 130. EINHORN a étudié 44 cas d'hypothyroïdisme survenu plus d'un an après le traitement isotopique. Il a trouvé que cette complication demeurerait permanente dans tous les cas, sauf un, où l'hypothyroïdie avait été provoquée par une erreur de diagnostic initial sur l'hyperthyroïdie.

M. BERGER, J.O. PEYRIN et J. BRIERE en 1967 se sont à leur tour préoccupés de la fréquence des hypothyroïdies tardives après traitement de l'hyperthyroïdie par l'iode radio-actif. Ils ont entrepris une enquête portant sur 96 malades des plus anciennement traités :

les malades ont reçu un traitement par radio-iode depuis au moins cinq ans, et jusqu'à douze ans, la plus grande partie d'entre eux présentant un recul de six à sept ans.

30,2 p.cent de ces malades sont devenus hypothyroïdiens, et 11,4 p.cent menacent de la devenir à brève échéance. Mais le plus souvent, ces hypothyroïdies post-thérapeutiques étaient ignorées, et ce n'est que leur recherche systématique, par des dosages et épreuves fonctionnelles, qui a pu les mettre en évidence.

NOFAL et collaborateurs ont publié en 1966 les résultats du traitement de l'hyperthyroïdisme par l'iode 131 sodique sur une période de seize années. Ils ont comparé l'inciden-

ce de l'hypothyroïdie parmi 848 malades traités pour hyperthyroïdie par l'iode 131 avec l'incidence de l'hypothyroïdie chez 121 hyperthyroïdiens traités chirurgicalement. Pendant une période d'observations allant de un à seize ans, 51 p.cent au moins des malades traités par l'iode radio-actif, et 28 p.cent des malades traités par thyroïdectomie, sont devenus hypothyroïdiens. Après la première année d'observation, l'incidence cumulative des hypothyroïdies a augmenté de 2,8 p.cent par an chez le groupe traité par I 131 et de 1,7 p.cent par an chez le groupe traité chirurgicalement. On peut ainsi prévoir que dans les dix premières années qui suivent le traitement, 70 p.cent des malades qui ont été traités par l'iode radio-actif et 43 p.cent des malades qui ont été traités chirurgicalement, deviendront hypothyroïdien.

Déjà en 1956, NOFAL avait publié une étude s'étendant sur sept années à partir du traitement par I 131 chez 330 malades hyperthyroïdiens. L'incidence globale de l'hypothyroïdie post-thérapeutique avait été de 15 p.cent, avec en ne calculant la fréquence que sur les Basedow, une incidence de 20 p.cent. Ces chiffres étaient de loin les plus élevés de ceux publiés alors, et le restèrent encore assez longtemps après. Mais avec des périodes d'observation de plus en plus prolongées, il est de venu apparent que l'incidence générale de l'hypothyroïdie après traitement par I 131 est déjà élevée à la première année qui suit l'administration de l'isotope, et quelle que soit la méthode et quelle que soit la dose, et qu'ensuite 2 à 3 p.cent de sujets traités deviennent hypothyroïdiens chaque année. Le diagnostic d'hypothyroïdie s'est fondé sur trois critères :

- signes et symptômes faisant soupçonner la possibilité d'une hypothyroïdie ;
- au moins une réponse positive d'épreuve de laboratoire, généralement une valeur sérique d'iode protéique inférieure à 3,5 microgramme/100 cc ; l'épreuve de fixation d'I 131 en six heures a paru moins utile, étant donné la large marge des valeurs normales : de 2 p.cent à 26 p.cent ;
- la confirmation clinique par efficacité du traitement thyroïdien.

Chez les malades traités par chirurgie, NOFAL trouve un âge moyen plus bas que chez les malades traités par I 131 : 58 p.cent de moins de 40 ans pour le premier groupe, 30 p. cent pour le second avec moins de sujets de sexe masculin dans le premier groupe. Les formes sévères d'hyperthyroïdie étaient un peu plus fréquentes dans le groupe traité chirurgicalement. Dans les cas traités par I 131 on trouve 54 p.cent de goîtres diffus, 17 p.cent de goîtres plurinodulaires et 9 p. cent de nodule solitaire. Deux tiers des sujets ont reçu des antithyroïdiens avant l'iode radio-actif. La dose totale de I 131 a été de 10 à 100 millicuries lors d'une période de tâtonnement. Pour finir la dose moyenne a été fixée à 10 mc, avec 1 mc en plus ou en moins selon les résultats du test de fixation thyroïdienne des 24 heures, selon le poids estimé de la glande et le temps de transit d'I 131 à travers la thyroïde. On a généralement essayé d'obtenir une concentration de 185 millicurie/gramme au niveau de la thyroïde, pour une dose thyroïdienne totale de 16.700 rads. Dans cette série de NOFAL, 50 p.cent des malades ont reçu une dose totale entre 10 et 20 mc, 22 p.cent ont eu une dose initiale de 10-11 mc. 71 p.cent n'ont reçu qu'une dose, 20 p.cent ont eu besoin de

deux doses, et 1,2 p.cent plus de quatre doses. Quant à la fréquence de l'hypothyroïdie, son pourcentage cumulatif s'est augmenté de 5,5 p.cent par mois pendant les six premiers mois, de 1,3 p.cent par mois durant le second semestre, puis de 2,8 p.cent par année. La courbe des malades thyroïdectomisés a été identique, mais avec des chiffres plus bas : 3,7 p.cent par mois pendant les six mois qui ont suivi la thyroïdectomie, puis 0,51 p.cent par mois pour le deuxième semestre et ensuite 1,7 p.cent par année. Il semble que l'hypothyroïdie post-thérapeutique ait été plus fréquente chez les sujets de 30 à 40 ans avec une prédominance du sexe féminin de 8,8 p.cent, et dans le cas de glande non palpable (61,4 p.cent des cas) alors que l'incidence a été analogue lorsque la glande était normale, ou le siège d'une hyperplasie diffuse. Ce rapport entre les dimensions de la thyroïde et la fréquence de l'hypothyroïdie post-thérapeutique se retrouve chez les sujets traités chirurgicalement. Les formes multinodulaires ont été celles qui ont donné les plus rares complications hypothyroïdiennes thérapeutiques (iode radio-actif ou chirurgie). Cette résistance relative des goîtres multinodulaires à l'hypothyroïdie explique peut être au moins en partie que ce sont les malades qui ont nécessité les plus fortes doses d'I 131 pour juguler la thyrotoxicose qui ont eu la plus faible incidence d'hypothyroïdie ultérieure (11,1 p.cent des cas seulement). De même, les malades nécessitant de multiples doses d'iode radio-actif avec un total dépassant 100 mc sont ceux qui ont présenté la plus faible incidence d'hypothyroïdie : 11 p.cent contre 53 p.cent chez les malades n'ayant reçu qu'une dose unique.

BRICAIRE admet que la fréquence des hypothy-

roïdies post-I 131 est considérable lorsqu'on consulte les statistiques actuelles portant sur plus de dix ans. Cette fréquence lui paraît impressionnante dans l'absolu comme dans le relatif :

dans l'absolu : les chiffres varient entre 30 p.cent et plus de 50 p.cent. Sur 297 cas, cependant, TUBIANA donne le taux relativement modéré de 27 p.cent. En fait le taux est plus élevé encore qu'il n'apparaît des pourcentages calculés, parce qu'il ne tient pas compte probablement des hypothyroïdies précoces, dont nous avons cité des exemples publiés dès 1953, et dont la forme paraît différer des hypothyroïdies éloignées du traitement par leur possibilité de récupération. Par contre, poursuit BRICAIRE, ces chiffres englobent les hypothyroïdies des premières années d'application du traitement isotopique, alors que les règles de dosage étaient encore assez mal ajustées. Et finalement, tous les cas d'hypothyroïdie ne figurent certainement pas dans les statistiques. Il y a donc des éléments qui augmentent les chiffres et d'autres qui les abaissent. On peut donc admettre que les taux de pourcentage avancés sont très proches de la réalité des faits.

Mais il existe encore une autre cause d'incertitude dans les calculs. En effet, l'insuffisance thyroïdienne post-isotopique s'exprime, sur le plan clinique, de diverses manières : formes classiques, évidentes de myxoedème, certes, mais aussi aspect larvé, prenant le masque d'une asthénie avec diminution de l'efficacité physique et intellectuelle ; ou encore aspect musculaire, crampes, engourdissement du matin. Il faut donc, chez tout hyperthyroïdien antérieurement traité par l'iode radio-actif, suspecter l'hypothy-

roïdie, et dépister un syndrome atypique camouflant une insuffisance thyroïdienne. L'efficacité d'une simple opothérapie apporte la preuve de la nature des symptômes observés ;

dans le relatif, l'augmentation importante et régulière des taux d'hypothyroïdies post-thérapeutiques s'impose : en revenant à la statistique de TUBIANA, on constate en effet que la fréquence des hypothyroïdies est de 13 p.cent au bout de trois ans, de 23 p.cent au bout de huit ans, et de 27 p.cent au bout de dix ans.

"Cet accroissement, tare majeure actuelle du traitement par l'iode radio-actif, semble

"subir une évolution en deux étapes :

"initialement, durant les trois premières années, la progression est rapide, 5 à 6

"p.cent chaque année ;

"secondairement, de la troisième à la sixième

"année environ, elle se ralentit, à 2-3

"p.cent ;

"finalement, au delà de la sixième année,

"il semble qu'une nouvelle sédation dans le

"développement s'effectue. Peut-être même, dans un certain nombre de cas, une stabilisa-

"tion s'opère-t-elle, mais ce dernier espoir

"demande plus ample analyse pour être confir-

"mé (H. BRICAIRE).

Deux points demandent alors à être envisagés :

- d'abord le mécanisme d'action de l'I 131 dans l'apparition de cette hypothyroïdie, dont nous allons chercher à démontrer le mécanisme ;

- ensuite, les éventuels moyens de prévention de cette complication majeure du traitement isotopique.

Ces deux aspects demandent d'autant plus à être étudiés que l'iode radio-actif, de l'avis de tous ceux qui l'utilisent, constitue une méthode efficace et précieuse, que beaucoup jugent supérieure à la chirurgie.

CLARK et RULE écrivaient dès 1955 que l'utilisation de l'isotope radio-actif dans le traitement de l'hyperthyroïdie doit être décidée selon certains critères :

- hyperthyroïdie non compliquée, chez des malades de plus de 40 ans ;
- hyperthyroïdie récidivante ou persistante après thyroïdectomie ;
- hyperthyroïdie compliquant d'autres affections associées ;
- hyperthyroïdie chez des sujets sensibilisés aux médicaments antithyroïdiens auxquels il a fallu renoncer ;
- malades refusant la chirurgie.

Les contre-indications du traitement isotopique sont les suivantes :

- hyperthyroïdie non compliquée chez des malades de moins de 40 ans ;
- hyperthyroïdie chez l'enfant ;
- volumineux goître nodulaire toxique ;
- hyperthyroïdie chez la femme enceinte ou allaitante ;
- hyperthyroïdie avec nodule solitaire ;
- goître nodulaire non toxique, ou diffus non toxique, ou encore goître simple.

En appliquant ces règles, CLARK et RULE ont traité 628 malades hyperthyroïdiens par l'iode radioactif ; 520 d'entre eux, soit 82,8 p.cent sont devenus euthyroïdiens, 108 soit 17,2 p.cent sont devenus hypométaboliques. Des rémissions totales ont été obtenues

chez 81,6 p.cent des 628 malades traités par une ou deux doses d'iode radio-actif. Les résultats indiquent que celui-ci a des avantages certains sur la chirurgie dans certains cas sélectionnés de thyroétoxicose.

Selon CHRISTENSEN et DAHL (1955) d'après 50 thyroétoxicoses traitées par I 131 entre 1948 et 1955, dont 45 bénéficiant d'un recul suffisant, on compte 34 guérisons, 5 améliorations, 2 cas inchangés, un décès, et trois myxoedèmes. En somme, guérison dans 70 à 80 p.cent et pourcentage de myxoedèmes comparables à ce que l'on observe après le traitement chirurgical.

CIRCONSTANCES ETIOPATHOGENIQUES

-:-

NOFAL, nous l'avons vu, avait tenté de faire intervenir, dans l'apparition des hypothyroïdies post-radio-iode, des éléments tels que l'âge, le sexe, le volume et la forme de la thyroïde hyperplasiée ; un fait intéressant est relatif à la notion de thyroïdectomie préalablement pratiquée, et d'action thérapeutique insuffisante, donc complétée par le traitement isotopique.

Cherchant à mieux approcher le mécanisme de l'hypothyroïdie après radio-isotope, H. BRICAIRE admet que l'âge, le sexe et l'intensité du syndrome sont sans rapports nets avec l'apparition ultérieure de l'insuffisance thyroïdienne. Plus important paraît être le fait que les formes à petit goître donneront un pourcentage plus élevé d'hypothyroïdie lointaine que les formes à gros goître. Dans les cas de petit goître il faut constater d'assez nombreuses récurrences après chirurgie.

Autre élément à retenir, les hypothyroïdies apparaîtront plus volontiers dans les cas d'hyperthyroïdies qui ont présenté à l'exploration isotopique standard

- un plateau de fixation
- et surtout une différentielle positive.

Alors que d'autres formes sont particulièrement résistantes : c'est ainsi que les formes cardiaques - que certains considèrent comme contre-indiquant le traitement isotopique - fournissent un nombre peu important d'hypothyroïdies post-thérapeutiques lointaines.

BRICAIRE, les auteurs anglo-saxons, seraient enclins à penser que la notion de doses itératives d'I 131 se retrouve avec une particulière fréquence dans les antécédents des malades devenus hypothyroïdiens, alors que TUBIANA ne trouve pas de différences sensibles : 23 p.cent d'hypothyroïdie éloignée après une seule dose, 26 p.cent avec plusieurs doses.

Pour finir, tout se passe comme si ces accidents d'hypothyroïdie relevaient d'un surdosage d'isotope radio-actif ; qu'il s'agisse d'éléments physiques, ou d'éléments individuels.

Déjà une différence apparaît dans la statistique de TUBIANA entre fréquence des hypothyroïdies ultérieures selon la posologie utilisée :

38 p.cent d'hypothyroïdies lorsque la thyroïde a reçu plus de 120 microcuries par gramme en une dose ;

19 p.cent d'hypothyroïdies lorsque la dose reçue par la glande a été inférieure à 120 microcuries par gramme.

Mais ce surdosage à la thyroïde est lui-même la résultante de plusieurs facteurs :

les éléments physiques : pour le clinicien, "l'évaluation de la dose à administrer repose dans une certaine mesure sur une pétition de principe. On admet que pour obtenir un effet

thérapeutique sur une hyperthyroïdie, il faut apporter aux tissus thyroïdiens 6.000 à 8.000 rads, ce qui s'obtient avec une concentration d'environ 100 millicuries par gramme de tissu glandulaire, donnée qui fournit les bases du calcul de la dose d'iode radio-actif à donner au malade. On utilise : le poids de la glande, la dose sera évidemment d'autant plus élevée que la masse à irradier est plus importante ; l'avidité de la glande pour l'iode, la dose isotopique étant fixée de façon inversement proportionnelle à cette avidité.

Malheureusement, si le calcul théorique ainsi conduit apparaît satisfaisant, en pratique on se heurte à des causes d'erreur d'appréciation.

En premier lieu, la dose à délivrer au niveau de la thyroïde varie entre 4.000 et 8.000 rads, et rien ne permet de faire prévoir quelle sera la dose idéale, qui dépend entre autres de la radio-sensibilité individuelle.

En second lieu, l'estimation du poids de la thyroïde est assez approximative, puisqu'elle se fonde sur la palpation l'emploi éventuel d'un fantôme, voire du scintigramme. On risque d'estimer une thyroïde volumineuse de façon insuffisante, et une thyroïde de petit volume de façon excessive. On comprend alors que les hypothyroïdies ultérieures concernent plus les petites hypertrophies (avec volume sous-estimé) souvent hyperirradiées.

En troisième lieu, il est difficile d'évaluer l'avidité de la thyroïde vis-à-vis de l'iode, et donc la dose d'isotope efficace

sur le plan thérapeutique. Ici encore, des causes d'erreurs existent. Le calcul de la dose efficiente par la seule mesure de l'avidité appréciée d'après le taux de fixation de l'iode radio-actif à la 24^e heure, souvent pratiqué, ne donne qu'une appréciation assez rudimentaire. On préfère de plus en plus calculer la période réellement effective de l'iode radio-actif, en tenant compte à la fois de sa demi-vie biologique, c'est-à-dire sa décroissance biologique, très variable d'un sujet à l'autre : de 1 à 20 jours, et de sa décroissance physique (demi-vie physique) qui est une constante de huit jours.

Malheureusement cette appréciation est très longue et son utilisation systématique ralentirait la pratique. Réalisée chaque fois que possible, elle permet d'éliminer une grande partie des causes d'erreur dans la fixation de la dose à administrer.

Dans le surdosage, interviennent des causes individuelles de très grande importance, qui impliquent entre autre la radio-sensibilité, grande inconnue, terme qui cache notre ignorance, et finalement difficile à accepter. Mais on ne peut guère expliquer autrement que par des singularités de terrain les différences observées : après une dose paraissant bien calculée, tel malade sera guéri, tel autre présentera ultérieurement une insuffisance thyroïdienne, tel autre ne tirera aucun bénéfice du traitement isotopique. Nous ne sommes pas encore en mesure d'expliquer ces résultats imprévisibles.

Autre point pathogénique d'intérêt, la progression numérique de fréquence des hypothy-

roïdies au fur et à mesure que l'on s'éloigne du traitement radio-actif. Aucune explication ne vaut, et l'on est réduit à des hypothèses, concernant :

- une éventuelle diminution progressive du capital cellulaire de la glande ;
- d'hypothétiques troubles de l'hormogénèse thyroïdique sous l'action de l'iode radio-actif ;
- l'apparition d'une maladie tissulaire auto-immune à l'échelon du parenchyme glandulaire (BRICAIRE).

NOFAL a cherché à préciser si entre l'hypothyroïdie tardive post-isotopique et le taux des anticorps anti-thyroïde il y avait un éventuel rapport. Ses recherches ont abouti à une réponse négative. C'est ainsi que sur 181 malades euthyroïdiens préalablement traités pour hyperthyroïdie par ^{131}I 31, soit 16,7 p.cent avaient des anticorps anti-thyroïde circulants alors que chez les hyperthyroïdiens traités chirurgicalement avaient ces anticorps dans 59 cas soit 6,8 p.cent des cas. Les malades actuellement devenus hypothyroïdiens ont présenté ces anticorps dans 18,5 p.cent des cas (56 sur 303) taux qui n'est pas nettement plus élevé que pour l'ensemble des malades étudiés. Deux des 17 malades opérés, soit 11,8 p.cent et devenus maintenant hypothyroïdiens, présentaient des anticorps anti-thyroïde circulants.

NOFAL indique que la plus faible dose d'iode radio-actif utilisée par lui et suivie d'hypothyroïdie tardive a été 4 millicuries.

BURNETT et Van BUREN enfin ont examiné 78 malades atteints de thyroéotoxicose, de un à sept ans après leur traitement par l'iode radio-actif, et ils ont déterminé chez eux le

taux d'iode organique sérique, avec les résultats suivants dans 16,5 p.cent des cas une hypothyroïdie clinique est apparue mais des valeurs basses d'iode organique sérique, dans la marge d'hypothyroïdie, soit moins de 4 mcg par 100 ml ont été trouvées dans 38,5 p.cent des cas. Il y a donc discordance entre l'impression clinique d'insuffisance thyroïdienne et les taux d'iode organique du sérum, surtout chez les malades paraissant cliniquement euthyroïdiens. Alors que l'examen clinique a indiqué dans 74,5 p.cent des cas, une euthyroïdie, les valeurs sériques normales d'iode organique n'ont été trouvées que dans 46 p.cent des cas. Par contre, il y a eu concordance entre les taux sériques d'iode organique et les états de thyrotoxicose, ou d'hypothyroïdie, dans la majorité des cas. Les valeurs basses ont été plus fréquentes que les valeurs élevées. C'est ainsi que chez les 58 malades considérés comme étant euthyroïdiens, dans 21 p.cent des cas les valeurs d'iode organique sérique étaient inférieures à 4 mcg/100 ml, et dans 12 p.cent des cas des valeurs sériques supérieures à 8 mcg/100 ml. On n'a pas trouvé non plus de corrélations entre l'état thyroïdien d'avant le traitement, et les valeurs d'iode organique ultérieure, non plus qu'avec la dose d'isotope administrée. Au fur et à mesure que les années s'écoulaient après le traitement isotopique, on trouve une prévalence croissante des valeurs basses d'iode organique sérique, pendant les trois premières années surtout, puis le niveau s'établit, après avoir été de 8,8 mcg/100 ml pour la première année, de 6,1 mcg/100 ml pour la seconde année (moyenne de tous les malades) à 4 mcg/100 ml de la troisième à la huitième année. Cette dissociation entre l'état clinique et

le taux de l'iode organique du sérum a été également signalée par CHAPMAN. BURKITT pose l'hypothèse suivante : il se pourrait que les malades à faible taux d'iode organique sérique soient des sujets chez qui les signes cliniques apparents de myxoedème ne se sont pas encore développés. La poursuite de la surveillance des malades montrera si cela correspond à la réalité. Autre possibilité, ces malades pourraient posséder une substance circulante métaboliquement active, par exemple la tri-iodothyronine, qui pourrait être responsable des basses teneurs du sérum en iode organique sans preuve clinique d'une baisse du taux métabolique. On a trouvé la tri-iodothyronine dans le sérum de sujets euthyroïdiens, et elle est augmentée immédiatement après le traitement par ^{131}I . Des recherches chromatographiques sur le sérum humain pourraient répondre à ces questions. On peut souhaiter que les déterminations d'iode organique sérique soient faites systématiquement chez tous les hypertyroïdiens traités par ^{131}I , afin de distinguer les insuffisances thyroïdiennes potentielles ou réalisées ultérieurement.

- VI -

PREVENTION, ATTITUDE A ADOPTER

-:-

Il ne suffit pas de constater que dans les suites éloignées du traitement radio-isotopique des hyperthyroïdies, une insuffisance thyroïdienne n'est pas rare ; et alors même que les facteurs impliqués dans cette hypothyroïdie post-thérapeutique tardive semblent multiples, et mal définis - avec toutefois pour résultante un surdosage, réel ou proportionnel , il faut nous efforcer de trouver les moyens propres à limiter, à éviter, à traiter ces redoutables complications d'un traitement par ailleurs efficace et précieux.

L'observation de 848 malades pendant seize années a permis à NOFAL de retenir certains facteurs favorisants, morphologie et volume de la thyroïde, conditionnant à leur tour l'avidité du tissu glandulaire pour l'iode, antécédents chirurgicaux, qui réduisent le volume de la thyroïde et donc augmentent la dose d'isotope par gramme de tissu. NOFAL actuellement tend à calculer la dose pour un malade donné comme auparavant, mais du chiffre obtenu il retire 3 à 4 mc pour les sujets jeunes, les Basedow récidivants, les thyroïdectomies antérieures et de 2 à 3 mc pour les sujets jeunes ayant une petite thyroïde sans signes cliniques nodulaires.

W.R. TROTTER propose la méthode suivante

pour prévenir l'hypothyroïdie post-thérapeutique :

avec une petite dose de rayons X, on inhibe de façon temporaire un lobe thyroïdien ; si l'on administre l'iode radio-actif pendant cette phase réfractaire, la dose totale de radiations reçue par la partie de la glande soumise aux rayons X devrait être plus petite que celle reçue par le reste de la thyroïde non irradié. Il pourrait donc être possible de protéger une partie de la thyroïde des effets de l'iode radio-actif.

Cette méthode a été appliquée par TROTTER à 19 malades porteurs de goîtres toxiques diffus. Les scintigrammes ont montré une réduction de l'absorption de la dose thérapeutique de ^{131}I dans la région antérieurement irradiée. Une répétition deux à six mois plus tard a montré que dans quelques cas l'absorption dans la région traitée atteignait son maximum. Mais des études sont encore nécessaires pour constater si la partie ainsi protégée reste viable de façon satisfaisante pour une durée prolongée.

BERGER, PEYRIN et BRIERE, qui constatent qu'en six ou sept ans 30,2 p.cent des hyperthyroïdiens traités par ^{131}I sont devenus hypothyroïdiens, d'ailleurs d'une insuffisance thyroïdienne infra-clinique dans les deux tiers des cas, recommandent une grande circonspection pour l'administration de doses thérapeutiques isotopiques répétées. Ils conseillent s'associer systématiquement au traitement par ^{131}I une méthode efficace de dépistage des hypothyroïdies secondaires. C'est ainsi qu'ils proposent de pratiquer un dosage annuel de l'iodémie organique (PBI 127) pour suivre l'activité fonctionnelle du corps thyroïde irradié.

Quant à H. BRICAIRE, c'est dans une amélioration du calcul des doses à administrer qu'il voit le moyen d'enrayer ces hypothyroïdies toujours plus nombreuses au fur et à mesure que l'on s'éloigne du traitement par l'iode radio-actif.

Le premier but à atteindre serait idéalement d'ajuster la dose théorique au cas présent, en tenant compte des paramètres fondamentaux, en mesurant la période biologique. On aurait ainsi la meilleure précision dans le calcul de la dose et sans doute pourrait-on réduire notablement les risques d'insuffisance thyroïdienne ultérieure.

Mais il s'agit de mensurations longues et délicates, et en attendant des méthodes d'application courante, il faut en réalité rechercher la dose thérapeutique pratique, résultant des données physiques et des données cliniques, donc de la collaboration du clinicien et de l'isotopiste. Dans certains cas, rien ne vient s'opposer à l'utilisation de la dose physique classiquement calculée ; dans d'autres cas, des notions cliniques diverses, d'âge en particulier, viendront la corriger. Correction qui ne va pas toujours ni forcément dans le sens de l'abaissement des doses. Par exemple, une hyperthyroïdie sévère, avec manifestations cardiaques, chez un malade déjà âgé, pourra au contraire nécessiter l'emploi d'une dose supérieure à la dose théorique, surtout si une action thérapeutique rapide est nécessaire. Mieux vaut encore risquer une hypothyroïdie ultérieure, que de ne pas juguler l'hyperthyroïdie. Parfois il est bénéfique d'entretenir chez le malade un certain degré d'insuffisance thyroïdienne.

La dose sera réduite si le malade est jeune, que l'indication est assez impérieuse pour n'avoir pas tenu compte de la limite de 40 ans ; si l'hyperthyroïdie est modérée ; si le goître est peu volumineux ; s'il s'agit d'une forme itérative. Non seulement de telles circonstances doivent faire craindre le danger immédiat d'un surdosage, mais encore il faut redouter l'hypothyroïdie ultérieure, tardive. Pour éviter ce risque, on doit savoir laisser persister un certain degré d'hyperthyroïdie dit de sécurité, qu'il sera toujours possible de corriger par un traitement médical à doses minimales, et progressivement dégressives au fur et à mesure que la fonction thyroïdienne diminuera. Dans bien des cas le traitement pourra être supprimé. "Ce volant d'hyperthyroïdie résiduelle amortit et retarde la survenue éventuelle de l'insuffisance thyroïdienne" (BRICAIRE).

Quant à la prudence à déployer lors du choix de la dose de l'isotope, elle doit surtout s'étayer sur les données cliniques, biologiques, physiques ; la dose absolue n'a pas de signification, la réduction de la dose se fera par rapport à la dose théorique correctement évaluée, avec une réduction d'un tiers, d'une moitié, selon les indications cliniques.

Les doses itératives d'isotope ont été rendues responsables par certains auteurs de ces hypothyroïdies. Nous avons vu qu'elles peuvent fort bien survenir après une dose unique, technique isotopique la plus fréquemment employée. Si plusieurs doses sont nécessaires, encore faudra-t-il les espacer au maximum, puisqu'il est souhaitable de laisser subsister une certaine marche de sécurité d'hyperthyroïdie. Trois mois au moins doivent

s'écouler après la première dose. La dose supplémentaire est nécessaire lorsque l'hyperthyroïdie résiduelle n'est ni minime, ni résolutive, mais importante, persistante, stable après trois ou six mois, a fortiori si elle est progressive.

Il faut reconnaître qu'il est délicat d'apprécier les caractères d'évolutivité ou de stabilité fondamentale de l'hyperthyroïdie résiduelle, et donc de décider si une nouvelle dose est indiquée.

Si l'hyperthyroïdie résiduelle n'est ni très considérable, ni trop gênante, mieux vaudra au lieu d'une nouvelle dose d'isotope radio-actif, instituer un traitement par la guanithidine, ce qui permettra d'apprécier la réalité de l'hyperactivité thyroïdienne, par le métabolisme de base, par le réflexogramme achilléen, tests à répéter pendant quelques mois afin de se renseigner sur l'évolutivité de l'hyperthyroïdie, en aggravation, en stabilisation, en atténuation. Dans les deux premiers cas, une nouvelle dose d'isotope est nécessaire. Dans le troisième cas, l'abstention s'impose.

G. VALLEE pense qu'une modification du traitement doit réduire l'incidence des hypothyroïdies post-thérapeutiques :

- association de l'iode radio-actif à un traitement médicamenteux anti-thyroïdien ;
- calcul dosimétrique à partir des mêmes paramètres que ceux utilisés par BRICAIRE ;
- caractère exceptionnel des doses itératives, indiquées seulement lorsque le traitement médical poursuivi pendant trois mois n'aura eu aucun effet.

Toutefois, si les antithyroïdiens de synthè-

se, et même la solution de Lugol, assurent en effet de bons résultats, ils rendent impossible le contrôle isotopique ultérieur de la fonction thyroïdienne. La guanéthidine n'a pas cet inconvénient, elle permet une nouvelle épreuve de captation d'iode radio-actif, supprime l'effet sympathicomimétique de l'hormone thyroïdienne génératrice de troubles gênants, sans retentir sur l'hormonogénèse thyroïdienne.

Une hypothyroïdie post-thérapeutique apparue chez une femme enceinte risque, enfin, de retentir fâcheusement chez l'enfant à naître et de provoquer chez lui des malformations graves ; voire un myxoedème thyro-prive, lorsque la femme enceinte a reçu pour cancer de la thyroïde une très forte posologie d'iode radio-actif. Mais cette fois il ne s'agit plus des hypothyroïdies lointaines consécutives au traitement isotopique de l'hyperthyroïdie.

- VII -

CONCLUSIONS

-:-

I. L'emploi de l'iode radio-actif dans le traitement des hyperthyroïdies a, en trois décennies, fait les preuves de son efficacité et de sa bonne tolérance. On pouvait par contre redouter des risques lointains. Certains ne semblent pas se confirmer : malignité locale et systémique, risques gonadiques, risques génétiques. Par contre, l'apparition tardive d'une hypothyroïdie est constatée dans une proportion importante des cas traités, qui augmente au fur et à mesure que l'on s'éloigne de la date du traitement isotopique.

II. La fréquence des insuffisances thyroïdiennes, qui vont de l'expression infra-clinique, purement biologique, au myxoedème, croît de 2 à 3 p.cent par année, avec dans des délais de six à dix ans, des proportions élevées, allant suivant les statistiques de 16 à 30 p.cent. Avec plus de recul il est probable que ce taux s'élèvera encore davantage.

III. Les circonstances pathogéniques susceptibles de favoriser ce type de complication ont été étudiées : âge, sexe, volume et type du goître, doses, radio-sensibilité individuelle, autant d'éléments qui interviennent plus ou moins conjointement. La recherche du taux des

anticorps antithyroïdiens circulants, de l'iode organique sérique, ne paraissent pas en rapport direct ni constant avec l'apparition de l'insuffisance thyroïdienne. Mais tout se passe comme si un surdosage absolu ou proportionnel de l'isotope radio-actif était en cause.

IV. C'est pourquoi, dans la prévention des hypothyroïdies post-thérapeutiques, il est recommandé de calculer avec le maximum de précision la dose théorique et de la corriger selon les données pratiques ; d'éviter les doses itératives ; d'associer les médicaments antithyroïdiens de synthèse, ou mieux la guanéthidine, susceptible de réduire l'hyperthyroïdie résiduelle laissée par une dose modérée d'isotope. Quant à l'hypothyroïdie post-thérapeutique, elle est généralement soit tolérable, soit réductible par le traitement substitutif.

-:-

Vu :
Le Président :
Signé : H. BRICAIRE

Vu :
Le Doyen :
Signé : G. BROUET

Vu et Permis d'Imprimer :
Le Recteur de l'Académie de Paris :
Signé : Jean ROCHE

- VIII -

BIBLIOGRAPHIE

-:-

ALBRIGHT E.C.

Treatment of thyrotoxicosis with radioactive iodine.

Wisconsin Med. Journ. déc. 1953, 52,
p.631-639.

BEIERWALTES W.H., JOHNSON P.C.

Hyperthyroidism treated with radioiodine.
A seven year experience.

Arch. Int. Med. avril 1956, 97, p.393-
402.

BELING U., EINHORN J.

Incidence of hypothyroidism and
recurrences following I 131 treatment
of hyperthyroidism.

Acta Radiob. oct. 1961, 56, p.275-288.

BENUA R.S., DOBYNS B.M., NINMER A.

Triiodothyronine in serum of patients
treated with radioactive iodine.

Journ. Clin. Endocrinol. 1955, 15,
p.1367-1371.

BERGER M., PEYRIN J.O., BRIERE J.

Sur la fréquence des hypothyroïdies
tardives après traitement de l'hyper-
thyroïdie par l'iode radioactif (Présen-
tation des résultats d'une enquête por-
tant sur 96 malades des plus ancienne-

ment traités).

Soc. Endocrinol. séance du 15 juin 1967.

BLOMFIELD G.W., JONES J.C., MILLER H.

Treatment of thyrotoxicosis with radioactive iodine review of 140 cases.

Brit. Med. Journ. 19 nov. 1955, II, p.1223-1229.

BLUMGART, FREEDBERG, KURLAND

Treatment of incapacitated euthyroid cardiac patients by producing hypothyroidism with radioactive iodine.

New Engl. Journ. Med. 19 juill. 1951, 245, p.83-90.

BRICAIRE H., MAUVAIS JARVIS P., NETTER A., VALLEE G., PEQUIGNOT H.

Les risques lointains du traitement de l'hyperthyroïdie par l'iode radio-actif. Confrontations physiopathol.clin.thérap. Hôpital Necker in Presse Méd. 10 fév. 1968, 76, p.327-330.

BRULL L., LEFEBVRE L.

Traitement de la maladie de Basedow par l'iode radioactif (I 131).

Soc. Endocrinol. et Soc. belge Endocrinol. Séance du 23 mars 1952.

BURKE G., LEVINSON M.J., ZITMAN I.H.

Thyroid carcinoma ten years after sodium iodide I 131 treatment.

Journ. Am. Med. Assoc. 23 janv. 1967, 199, p.247-251.

BURNETT G.R., Van BUREN C., FALOON W.F.

Low serum PBI values with clinical euthyroidism in I 131 treated thyrotoxicosis.

Journ. Am. Med. Assoc. 22 sept. 1962, 181, p.1039-1042.

CHAPMAN E.M., MALOOF F., MAISTERRENA J.
Ten years experience with radioactive
iodine.

Journ. Clin. Endocrinol. 1954, 14,
p.95-102.

CHRISTENSEN B.C., DAHL V., PETERSEN K.B.,
STRANGE G.

Traitement des thyroétoxicoses par
l'iode radio-actif I 131.
Ugesk.Laeger 6 oct. 1955, 117, p.1303-
1310.

CLARK D.E., RULE J.H., TRPPEL O.H., COFRIN D.A.

Five year experience with radioactive
iodine in treatment of hyperthyroidism.
Journ. Am. Med. Assoc. 29 nov. 1952,
150, p.1269-1272.

CLARK D.E., RULE J.H.

Radioactive iodine or surgery in treat-
ment of hyperthyroidism.
Journ. Am. Med. Assoc. 5 nov. 1955,
159, p.995-997.

COOK J.R., JONES R.W., MAC CULLAGH E.P.

Treatment of toxic adenomatous goiter
by large doses of radioactive iodine.
Journ. Clin. Endocrinol. déc. 1955, 15,
p.1512-1517.

De GENNÉS L.

Le traitement de la maladie de Basedow
par l'iode radio-actif.
Presse Méd. 26 mai 1956, 64, p.988-989.

DUNN J.T., CHAPMAN E.M.

Rising incidence of hypothyroidism after
radioactive iodine therapy in thyrotoxi-
cosis.
New Engl. Journ. Med. 12 nov. 1964, 271,
p.1037-1042.

EINHORN J., WICKLUND H.

Hypothyroidism following radioiodine treatment.

Journ. Clin. Endocrinol. Metabol. 1966, 26, p.33-36.

GILBERT DREYFUS, ZARA M., AMBROSINO M.,
TRIAANTAPHYLLIDIS Mme, GINTZBURGER J.

Considérations pratiques sur le traitement de la maladie de Basedow par l'iode radio-actif.

Bull. Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris 27 mars 1953,

GILBERT DREYFUS, AMBROSINO M., ZARA M.,
TRIAANTAPHYLLIDIS Mme

Traitement de la maladie de Basedow par l'iode radio-actif.

Presse Méd. 27 juin 1963, 61, p.941-943.

GILBERT DREYFUS, ZARA M., CHIMENES H.
GALI P.

Les syndromes musculaire- hypothyroïdiens de l'adulte au cours du traitement de l'hyperthyroïdie par l'iode radioactif.
Soc. Endocrinol. séance du 28 nov. 1953.

GREEN M., WILSON G.M.

Thyrotoxicosis treated by surgery or iodine-131 with special reference to development of hypothyroidism.

Brit. Med. Journ. 18 avril 1964, I, p.1005-1010.

KLOTZ H.P., ELMALEH

De la possibilité d'observer un myxoedème durable après l'administration thérapeutique d'une dose unique et modérée d'iode radio-actif.

Bull. Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris 16 oct. 1953.

MAC ADAMS G.B., STIANO J.

Use of I 131 in thyrotoxicosis. Experience at Hartford Hospital 1949-1953. Connecticut Med. Journ. oct. 1954, 18, p.805-811.

NOFAL M.N., BEIERWALTES W.H., PATNO M.E.

Treatment of hyperthyroidism with sodium iodide I 131 ; a 16-year experience.

Journ. Am. Med. Assoc. 22 août 1966, 197 p.605-610.

SEED L., JAFFE B.

Results of treatment of toxix goiter with radioactive iodine.

Journ. Clin. Endocrinol. janv. 1953, 13, p.107-119.

SEGAL R.L.

Myxedema following radioactive iodine therapy of hyperthyroidism.

Am. Journ. Med. sept. 1961, 31, p.354-364.

SMITH R.N., WILSON G.M.

Les hypothyroïdies après traitement à I 131.

C.R. Ve Conférence Internationale sur la thyroïde. Rome 1965, p.271.

TUBIANA M., DUTREIX J., GRINBERG M.

Résultats du traitement de 115 cas d'hyperthyroïdie par l'iode radio-actif.

Presse Méd. 6 juin 1953, 61, p.807-809.

WERNER S.C., COELHO B., QUIMBY E.H.

Ten year results of I 131 therapy of hyperthyroidism.

Bull. New York Acad. Med. nov. 1957, 33, p.783-806.

TABLE DES MATIERES

-:-

	Pages
I. Introduction	17
II. Historique	21
III. La place des hypothyroïdies parmi les risques lointains du traitement par iode radio- actif	27
IV. Fréquence des hypothyroïdies après traitement par iode radio-actif	37
V. Circonstances étiopathogéniques ..	47
VI. Prévention, attitude à adopter ..	55
VII. Conclusions	61
VIII. Bibliographie	63

-:-

SERMENT

-:-

En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'Exercice de la Médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime. Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses !

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes Confrères si j'y manque !

-:-

